

SULFATED POLYSACCHARIDE DS 4152 AND VASCULARIZATION INHIBITOR AND ANTITUMOR AGENT CONTAINING THE SAME

Patent Number: JP63119500

Publication date: 1988-05-24

Inventor(s): INOUE KAZUKIYO; others: 03

Applicant(s): DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

Requested Patent: JP63119500

Application Number: JP19870125443 19870522

Priority Number(s):

IPC Classification: C07K15/14; A61K31/725; A61K37/02; C08B37/00; C12P19/04

EC Classification:

Equivalents: JP2544136B2

Abstract

NEW MATERIAL: A sulfated polysaccharide DS 4152 having the following physical and chemical properties. Molecular weight, 29,000+ or -3,000; elemental analysis (%), C 24.42-25.76, H 3.34-3.98, N 0.51-0.89, S 10.6-11.7, P 0.77-1.06; sugar content, 57+ or -3; protein content, 1+ or -0.5; specific rotation, $[\alpha]D<25>=-37+$ or -1 deg. (0.5% aqueous solution); main IR absorption band, 1,240, 840 (shoulder), 810 (cm⁻¹; KBr); solubility, easily soluble in water and almost insoluble in organic solvents such as ether, benzene, chloroform, methanol, ethanol, etc.; pH, 6-8 (3% aqueous solution); etc.

USE: A vascularization inhibitor and antitumor agent. The activity can be promoted when combined with a steroid drug.

PREPARATION: For example, pyrogenic substance, etc., having a molecular weight of $>=15\times10^4$ are removed by a proper molecular weight fractionation method from DF 4639 separated from a cultured product of *Arthrobacter* sp. AT (FERM P-5255).

Data supplied from the esp@cenet database - I2

1988

① 日本国特許庁 (JP) ② 特許出願公開
 ③ 公開特許公報 (A) 昭63-119500

④ Int.Cl.
 C 07 K 15/14
 A 61 K 31/725

5. 別記号 勤内登録番号 8318-4H
 ABL ABY 7252-4C※審査請求 未請求 発明の数 5 (全13頁)

⑤ 発明の名称 硫酸化多糖体 DS 4152 並びにこれを含有する血管新生抑制剤及び抗腫瘍剤

⑥ 特開 昭62-125443
 ⑦ 出願 昭62(1987)5月22日
 优先権主張 ⑧ 昭61(1986)5月23日 ⑨ 日本 (JP) ⑩ 特願 昭61-118847

⑪ 発明者 井上 和哉 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
 ⑫ 発明者 田中 紀子 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
 ⑬ 発明者 是永 博 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
 ⑭ 出願人 第一製薬株式会社 京都市中央区日本橋3丁目14番10号
 ⑮ 代理人 井理士 有賀 三季 外2名
 最終頁に続く

明細書

ダクタース標準)

1. 発明の名称
 硫酸化多糖体 DS 4152 並びにこれを含有する血管新生抑制剤及び抗腫瘍剤
 蛋白含量(%) : 1 ± 0.5 (ローリー・フオ
 リン法、牛血清アルブミン
 標準)

2. 特許請求の範囲
 (1) ナトリウム塩として下記の物理化学的性質
 を有する硫酸化多糖体 DS 4152。
 (2) 分子量(ゲルろ過法による)
 29000±3000
 (3) 比旋光度
 $(\alpha)_D^{20} -37^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (0.5%水溶液)
 (4) 紫外線吸収スペクトルにおける主要吸収带
 $1240, 840$ (弱), 810(cm^{-1} ; KBr)
 (5) 溶解性
 水に易溶。エーテル、ベンゼン、クロロホ
 ルム、メタノール、エタノール等の有機溶媒
 には殆ど不溶。
 (6) 黑色反応
 フェノール-硫酸、アンスロシン-硫酸、ビ
 ュレフト反応およびローリー・フォリン反応
 蛋白含量(%) : 57±3 (フェノール-硫酸法)

は陽性。水解液のエルソシ・カルガム反応とビニンヒドリン反応も陽性。カルバゾール反応とビリホロ反応は陰性。

(8) 酸性、中性、堿性の区分

強～中性 (3% 酢酸水溶液)

(9) 構成成分および保険基、他の含量

ローダルコース、ローガラクトース、20%
セミグリ (糖) の含有モル比はローダルコー
スを 1.0 としてそれぞれ約 1.0 : 0.1 : 7.3
である。

(10) 構成アミノ酸およびアミノ酸

強酸水溶液中のアミノ酸分析計による分析
で、アラニン、グリシン、グルタミン酸、シ
アミノピメリシン酸、グルコアミン酸およびム
シン酸の存在を認め。

次の実験結果の血管新生抑制剤。

2. 保険化多糖体 DS 4152 と、ステロイド剤
とを有効成分として含有する抗腫瘍剤。

3. 見明の特徴を説明

(臨床上の利用分野)

本発明は、新規を保険化多糖体 DS 4152
並びにこれを有効成分として含有する血管新
生抑制剤及び抗腫瘍剤並びにこれと更にステ
ロイド剤を含有する血管新生抑制剤及び抗腫
瘍剤に関する。

(従来の技術及びその問題点)

従来、ミクロコッカス sp. ATCC-250 の発
生産物中に強烈鎮咳作用、抗炎効果作用およ
びインターフェロン誘導作用を有する保険化
多糖体 DP 4630 が存在することが知られて

特開昭 63-119500 (2)

2. 保険化多糖体 DS 4152 を有効成分として
含有する血管新生抑制剤。

3. リューマチ性関節炎、増殖性関節炎、皮膚、
眼膜性関節炎、末梢性神経症に有効な保険
化の実験第 2 项記載の血管新生抑制剤。

4. 保険化多糖体 DS 4152 を有効成分として
含有する抗腫瘍剤。

5. 保険化多糖体 DS 4152 と、ステロイド剤
とを有効成分として含有する血管新生抑制剤。

6. ステロイドが種質コア： ヒドロ、 天体ホ
ルモン類、 エストラン類及びアンドロスタン
類から選ばれたものである保険化の実験第
2 项記載の血管新生抑制剤。

7. リューマチ性関節炎、 増殖性関節炎、 皮膚、
眼膜性関節炎、 末梢性神経症に有効な保険

いた (特開昭 58-67301 号、 特開昭 57-
42627 号とび特開昭 59-25320 号)。

本発明者は、 既々の有用性の期待される
保険化多糖体 DP 4630 について生物学的特
性を明らかにすべく検討をかこなつた結果、
DP 4630 が強い見通性を有することを知つ
た。

(問題を解決するための手段).....

そこで、 本発明者は、 この見通性を実を
えてすべく、 更に研究をかこなつて、 ところ、 DP 4630 は、 いくつかの成分の混合物
であり、 そのうちの DS 4152 と名づけられ
た一成分は見通性がなく、 しかも優れた血管
新生抑制作用及び抗腫瘍作用を有することを
見出した。

特開昭63-119500 (3)

更にまた、本発明者は、このDS 4152とステロイド剤とを組合せると血管新生剤作用及び抗腫瘍作用が相乗的に増強されることを見出した。

本発明は、上記の如見に古くものであり、その目的は、既成を促進化多糖体DS 4152を提供するものである。

また、本発明の他の目的は、促進化多糖体DS 4152を有効成分として含有する血管新生剤用及び抗腫瘍剤を提供するものである。

更に、本発明の他の目的は、促進化多糖体DS 4152とステロイド剤とを有効成分として含有する血管新生剤用及び抗腫瘍剤を提供するものである。

本明細書中の「血管新生剤」とは、既の

炎症、実体腫瘍、臓器の治癒等に用ひて置換なだけでなく、調節リューマチを含む慢性炎症、炎症反応、臓器増殖等の病的状態にシテてもその身体の適度に早く調子している血管の新生作用を認めることをいう。したがつて、血管新生剤用は、上記血管の新生作用が固有する病炎症、例えばリューマチ性關節炎、増殖性關節炎、皮炎、糖尿病性腫瘍、未熟児腫瘍等の治療、予防に有用なものである。特に臓器は強い血管新生を便し、新生された血管より供給される血液がさらに臓器の増殖と活性を促進するとされているので、抗腫瘍剤としても有効である。

本発明の促進化多糖体DS 4152は、アルスロバクター-13.AT-25 (工業性質発生

物工業技術研究所には、Microtiter plate AT-25として、PERM P-5255及びAntibiotic AT-25としてPERM SP-13570 (各で寄託されている) の培養物から分離されるDP 4639 (特開昭60-67301号参照) から、その中に含まれる分子量約 1.5×10^6 以上の高分子化合物等を過酸化分子量分離法、例えばゲルろ過法や膜外ろ過法、アルコール沈殿法で除くことによつて得られる。

すなむら、ゲルろ過法によればDP 4639を過酸化ゲルろ過粗体、例えば、セファタリル (Sephadex G-300 (カーマシア製)) を用いてゲルろ過を行い、得られるフラクションについて高速ゲルろ過クロマトグラフィ

ー (東洋ソーメン G3000 SWカラム使用) を行い、辨識限界 (マイド・ペリューム、void volume) にピークを示すフラクション (E部分) とマイド・ペリュームにピークを示す分子量約 $2 \times 10^6 \sim 8 \times 10^6$ の範囲に溶出されるフラクション (L部分) を各々集め、過析する。

また、膜外ろ過は過酸化 (例えばAmico社製のTM10、TM30、XM50、PM30やFiltera社製のNOVA100、OMEGA100、NOVAGO、OMEGA50等特にTM10) を用い、空気ガスとする加圧またはヘリスタリック (helastatic) ポンプによつて加圧 (0.5 ~ 5 bar / ml 計) し、過過液をDS 4152として集めればよい。使用溶媒は、水-エタ

ノール(10:2~3)または水が適当である。又て乃至室温で行なうのが一般的である。

得られた各透析内液を濃縮後ろ過し、ろ液を数倍量のエタノール中に投げ下すぐことにより生成する白色沈澱を測め、90%エタノール、エタノール、アセトンの順に使つた後、減圧乾燥すれば、目的とする DS 4152 (乙酸分) と易燃性物質 (乙酸分) が各々得られる。

こうして得られる DS 4152 は以下に述べる物理化学的特性を示す。下記の特性はそのナトリウム塩についてのものである。

(1) 分子量(ゲルろ過法による)

29000±3000

(2) 元素分析値(2-フロの値を示す)

カル、メタノール、エタノール等の有機溶媒には殆ど不溶。

(3) 着色反応

フェノール-硫酸、アンスロソン-硫酸、ビニレント反応およびローラー・フォラン反応は陽性。水溶液のエルソン・カルガン反応およびニンヒドリン反応も陽性。カルバゾール反応および坂口反応は陰性。

(4) 塩基性、中性、酸性の区分

pH 6~8 (3%濃度水溶液)

(5) 構成糖および硫酸基、銅の含量

D-グルコース、D-ガラタース、30%Na₂EDTA(銅)の含有モル比はD-グルコースを1.0としてそれぞれ約10:61:73:6である。

新開発63-119500 (4)

C 34.42~35.76% H 3.34~3.66%

N 0.51~0.60% S 1.06~1.17%

P 0.77~1.06%

(6) 着色および蛋白質の含量

蛋白含量(%) : 6.7±3 (フェノール-硫酸法、ガラタース法)

蛋白含量(%) : 1±0.5 (ニーリー・フーリン法、牛血清アルブミン標準)

(7) 比旋光度

(a)_D²⁵ -37° ± 1° (0.5%水溶液)

(8) 紫外吸收スペクトルにおける主要吸収带 1240, 840 (弱), 810 (m⁻¹; KBr)

(9) 溶解性

水に易溶。エーテル、ベンゼン、クロロホ

(10) 構成アミノ酸およびアミノ酸

酸加水分解物のアミノ酸分析計による分析で、アラニン、グリシン、グルタミン酸、アミノピタリン酸、グルコタミン酸およびムクミン酸の存在を認められる。

以上 DS 4152 は、既記実験所で示す如く、半胱でも血管新生抑制作用を有するものであるが、ステロイド剤と組合せることにより、更に優れた血管新生抑制作用を示す。

尚、本発明の血管新生抑制剤においては、DS 4152 の代りにヘパリン、低分子ヘパリン等を使用することもできる。

使用、アレドニゾロン、セメノナルデドニゾロン、デキサメタゾン等のステロイドホルモンが、局麻鎮麻薬、見当薬、ヘムステ

一頭目で実験的に開拓された血球新生を抑制する作用を有することが報告されている (Cancer Res. 30, 1305 (1970); J. Natl. Cancer Inst. 57, 789 (1976) 及び Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78, 1176 (1981))。また、ステロイドホルモンのうち、雄性ホルモン (アンドロゲン、アンドロゲン、ベタメゾン等) は白血病、悪性リンパ腫、乳癌、荷立腫瘍の治療に使用されている。

更に、アンドロスタンを母核とする男性ホルモンであるテストステロンプロピオニート、フルオキシメステロン等が抗乳癌薬として用いられており、20~30%の有効率が得られると報告されている (Oncology 10, 72 (1964))。

ジョンクとびその固有体 (アセテート、ヘキサクシネート、フォスファート、アチルアセテート、テトラヒドロフタレート、トリメチルアセテート等)；メチルアレドニゾンクとびその固有体 (アセテート、ヘキサクシネート等)；ベタメゾンクとびその固有体 (フォスファート、メレレート等) が挙げられる。

また、グルココルチコイドの水酸基が水に溶けなくなつた異性体 (たとえば、11 α -エピヘイドロコートソン) も含まれるし、前記グルココルチコイドのテトラヒドロ代謝物 (グルココルチコイド固形の有無は問述しない) も含まれる。

更に、液体ホルモンであるプロゲスティロン、

特開昭63-119500 (5)

更にまた、プロゲスティロンの固有体、テストステロンの固有体とびエストロジニン等が荷立腫瘍の治療に用いられている。

前記の 08-4152 と組合せ用いることでのるステロイド用は、雄性ホルモン (アンドロスタン固形、エストラン固形及びアンドロスタン固形等) である。より具体的には次のものが例示される。

(1) アレタナンを母核とするステロイドホルモン、すなわちグルコルチコイドであり、たとえばコートソンクとびその固有体 (アセテート、エナンテート、クンダシレート等)；ヘイドロコートソンクとびその固有体 (アセテート、ヘキサクシネート、カブリエート等)；アレドニゾンクとびその固有体；アレドニ

ドロキシプロゲスティロンクとびその固有体 (アセテート等)；ダイドロゲストロンクとびその17 α -アセトキシ固有体 (デュフェストン) 等が挙げられる。

更にまた、エキラコルチコイドであるアンドロステロン、テソヤシコルチコステロンクとびその固有体 (アセテート、トリメチルアセテート、エナンテート、フェニルプロピオニート等) も挙げられる。

(2) アンドロスタンを母核とするステロイドホルモン、すなわち、男性ホルモンであり、たとえば、アンドロステロン、テストステロンクとびその固有体 (プロピオニート、エナンテート、ブテレート、カブリエート等) が挙げられる。また、エピテオスターノールクとび

その酵母体、ビピテオスタンがあげられる。さらにフルオニシノステロンかおよびその酵母体、メタルテストロンかおよびその酵母体、ステノロンかおよびその酵母体もされる。

(3) エストランを母核とするステロイドホルモン、ナセカウ、フルオルモンでもり、たとえば、エストロンかおよびその酵母体、エストラジオールかおよびその酵母体(ベンゾエート、ジアロビオネット、パレレート、ウンダセノエート等)、エストリオールかおよびその酵母体(トリアロビオネット等)があげられる。

本発明の血管新生抑制剤の用法としては、有効成分を医学的に許容される液体、賦形剤を含有する種々の形態、例えば次または各種の輸液用器具に適用させた液剤、散剤、顆粒

である。注射による投与の場合は通常皮下の1/5量が適量である。

また、本発明の血管新生抑制剤を抗瘧疾用として用いる場合の投与方法及び用量も、たゞ上記と同じである。

(発明の効果)

本発明のDS-4152はそれ单独でもつても血管新生抑制作用を有するが、これを更にステロイド用と組合せるとより強れた血管新生抑制作用を有する。

したがつて、DS-4152单独でもつても血管新生抑制剤として有用であるが、更にステロイド用と組合せたものは相乘的に作用が増強されるので、例えば腫瘍血管の新生を抑制し、癌の増殖を防ぐ血管新生抑制剤として利用

特開昭63-119500(8)

用、散用、注射用、塗用等が挙げられる。

本発明の血管新生抑制剤がDS-4152とステロイド用とを含有するものである場合、これらをそれぞれ別個に上記用法の單剤に調合して組合せ用とすることも、あるいは両成分を含む合剤とし製造化することもできる。

本発明の血管新生抑制剤は、静脈内、動脈内、皮内、皮下、直腸内、粘膜内または直腸用器具内に投与することができる。その投与量は、成人の皮下一日量で、DS-4152として1~2000mg程度であり、ステロイド用は男性ホルモン用、周皮コルチコイド用で10~1000mg、通常30~60mgが適量で、漸減していくのが好ましいことである。アロゲステロン用では100~1200mgが適量

に有用なものである。

(実験例)

次に実験例を挙げ、本発明を更に詳しく説明する。

実験例1(1)

特開昭56-67301号に記載の方法により、得られたDP-4039(50g)を10mlの0.1M NaClに溶解し、これを0.1M NaClで平衡化したカラム(セファクリル3-300: 50×80cm)にかけて円錐瓶にて漏出し、10mlずつ漏出液を集めた。得られたフラクションについて高速ゲル渗透クロマトグラフィー(液体ソーダ鉱 0.3000 SWカラム、漏液0.1Mの脱カラム緩衝液(0.05)を行い、ダイド・カリエームにピークを示す。

分子量(チャストラン標準)が 2×10^4 ~ 8×10^4 の範囲に現出されるフラクションを集め(約700mg), 及イオン水に対して透析した。透析内液を約50mlまで濃縮後ろ過した。ろ液を約400mlのエタノールへ投げ下層下して、生成した沈殿を集め、これを90%エタノール、エタノール、アセトンの順に洗つた後、減圧乾燥(50℃, 6時間)して目的物DS 4152の白色粉末3.8gを得た。

一方、上記高還元アルギン酸でバイオ・ペリエームにピークを与えるフラクションを集め(約900mg)、上述のDS 4152の場合と同様に処理して、EIAを用いて定量として0.18gを得た。

(4) ガラクトース、グルコース、アラビノ糖及び 糖の構成モル比

液体を10%硫酸中100℃で5時間加水分解しイオン交換樹脂で処理後、定法によりアルギトールアセテートとしてガスクロマトグラフィーで分析した。また、アルギン酸及び糖のモル比は、EIAを用いて各成分のモル比の1例である。

第2表

	ガラクトース	グルコース	アラビノ糖	糖
DS 4152	0.1	1.0	2.3	0.6
DP 4639	0.2	1.0	2.3	0.6
EIA	0.2	1.0	2.9	0.6

第2表は、グルコースを1.0モルとした場合

昭和63-119500(7)

DS 4152の物理化学的性質および生物学的性質をDP 4639とEIAと比較して示す。

(4) 銀、蛋白、EIAとEIAの含有量(%)

第1表

	1) 銀(%)	2) EIA(%)	3) 蛋白(%)	4) P(%)
DS 4152	5.6	1.11	1.1	0.88
DP 4639	5.4	1.08	1.3	0.86
EIA	4.2	0.79	0.6	0.72

- 1) エタノール-硫酸法(ガラクトース検定)
- 2) アントノイドの方法(C.A.Antenosides, *Acta Chem.Scand.*, 16, 1521(1962))による
- 3) ホーリー-フォーリン法(牛血清アルブミン検定)
- 4) チエンらの方法(P.S.Chien et al., *Anal.Chem.*, 28, 1750(1956))による。

各の各成分のモル比の1例である。

(4) 構成アミノ酸とアミノ酸の同定

DS 4152を3%硫酸中、100℃ 1.5時間加水分解した後、定法によりアミノ酸分析計にて分析した結果、アラニン、グリシン、グルタミン酸、シアルノビノリシン酸、グルコナミン酸及びムラミン酸のピークを認めた。

(4) 比旋光度: $(\alpha)_D^{20}$ ($c=0.5$, 水)

第3表

	比旋光度
DS 4152	-37
DP 4639	-36
EIA	-34

(4) グルコースの吸収パターン

第1図、第2図および第3図に、それぞれ

昭和63-119500(8)

もると規定される。

(N) 防燃性実験

日本製油方(第10改正)に準じて行った
防燃性実験の結果を次に表に示す。

DS 4152, DP 4639 および其部分の高さ
ゲル戸過クロマトグラムを示す(直接ソーダ
鉱63000 8%カラム使用、溶媒0.1N
酢酸カリウム緩衝液(0.05, 0.04M/分、
標準物質デキストラン2-10と2-40)。

(1) 紫外線吸収スペクトル

270/240水溶液において220~340 nm
IC最大吸収は認められない。

(2) 紫外線吸収スペクトル(280 nm)

1240, 840(弱)と210 nm(1C)、2
酸化多糖に特徴的な吸収を示す。

DS 4152 の構造としては、主として
ガラクトースとローダルコースから成る複合
部分にムラミン酸フォスフェートを介して
アラドグリカンの結合した複酸化多糖体で

以下余白

(1) DS 4152 の生産毒性(マウス、静注)は、
LD₅₀が2000 mg/kg以上である。

実験例1(3)

DP 4639 (0.05)を300 mlのエタノール(1:3)溶液に溶解し、TMIO
酸(41.8 ml, アイシン社製)を用いて、室
温で加圧(1.5 kg/cm²)下、室温で脱水
過した。上記溶液を追加しながら透過液量が
約3Lとなるまで実施した。透過程の最終液
(約500 ml)に100 mgの硫酸ナトリウムを
加えて溶解した後、遠心分離により得られる
上清を約500 mlのエタノール中へ投拌下層
下した。生成した沈殿を蒸ら、90%エタノ
ール、エタノール、アセトンの順に洗つた後、
減圧乾燥(60°C, 5時間)してDS 4152

試 験 名	1	1	+	+	+	+	+
試 験 名	II	II	III	III	IV	IV	IV
体積上昇率%	0.00	0.00	0.20	0.40	0.60	0.80	0.90
時間 分	0.00	0.00	0.20	0.40	0.60	0.80	0.90
用 量 ml/100ml	7.5	3.75	1.5	0.75	0.375	0.15	0.075
体 積 ml	DS 4152	DP 4639	DS 4152	DP 4639	DS 4152	DP 4639	DS 4152

國立民族學研究所民族學系
1900-1901學年
民族學系學生會
敬啟

200	30	3	150	150	150
200X150X30X30X150 (150, 150, 150, 150, 150, 150)					
200X150X30X30X150 (150, 150, 150, 150, 150, 150)					

実験例5

血管新生阻止作用 (ex-vivo 法) :

DS 4152 を生理食塩水に溶解し、ICR 不妊マウスに皮下もしくは縫口で投与し、6時間後に血液を採取した。0.313% タエン酸ナトリウムで凝固を阻止し、直腸法と同様に 3 日前受精卵を受取液に添加し、2 日後判定した。この結果を表 7 表に示す。

表 7 表

投与ルート	投与量 (mg/kg)	血管新生阻止率 (%)
縫口	3	15.9
	30	26.4
	300	62.7
皮下	3	1.6
	30	32.8
	300	66.1

表 8 表

投与ルート	DS 4152	DP 4630	差百分
皮下	92.2%	83.3%	8.9%
縫口	92.7%	88.8%	3.9%

DS 4152 および DP 4630 は縫口、皮下いずれの投与によつても受取液血管新生を抑制することが認められた。

実験例6

血管新生阻止作用 (ex-vivo 法) :

ICR 不妊マウスに、生理食塩水に溶解した DS 4152 を縫口投与した。ステロイドは、 DS 4152 と共にまたは単独で、生理食塩水に溶解して縫口または筋肉内投与した。

投与 6 時間後に採血し、0.313% タエン

結果 63-119500 (10)

この結果から明らかのように、用量依存的な血管新生抑制作用が認められた。

実験例6

血管新生阻止作用 (ex-vivo 法) :

実験例5と同様にして、ステロイドと DS 4152 を併用した場合の効果について調べた。ステロイドとしては、酢酸コートランを 60mg/kg の場合で用い、DS 4152 は 30mg/kg 又は 300mg/kg となるよう調整して加えた。また、比較と COP 4630 及び E 番号を用いた。この結果を表 8 表に示す。たゞ、表中の数値は、生理食塩水を用量投与した对照マウスより採取した血液を受取した際、受取血管の発達度を 100% とした時の阻止率である。

タエンナトリウムで凝固を阻止し、これを直腸法と同様に 3 日前受精卵受取液に加え、2 日後に血管新生に及ぼす効果を判定した。結果は、同量の生理食塩水のみを投与したマウスと、6時間経過後の血液を加えた場合の受取血管の発達度を对照とし、阻止百分率で示した。この結果は表 8 表の通りである。

以下余白

ଫିଲେସ ୬୩-୧୧୩୫୦୦ (୧୧)

卷八

欽定四庫全書

CS78L/C雄マウスに同系の精巢由実液
水懸濁液 \times 5076を 1×10^6 個皮下接種し、5
日目より08:4152を30mg/回1日1回連
続皮下投与したところ、著名な抗腫瘍効果
と生存日数の有意な延長が認められた。すな
わち第10回に示すように多種21日目の腫
瘍平均重量は対照群の37.3% (0.3%投与)
であり、かつノティアン生存日数が対照群よ
り33%延長した。

2. 頭部平均重量は、頭部実の長辺と短辺の長さを測定し、以下の式から求めた。

$$\text{质量平均重量} = (\text{长轴}) \times (\text{短轴}) : \times \frac{1}{2}$$

冥道行。

抗戰勝利紀念

160基盤マクス(3週期)にアルコール
160(s160)を1×10⁴倍以下濃度
し、3日目より酵母コーキサンの生産・堆積
速度を250mg/4/日の場合で3日目、
100mg/4/日の場合で1日終了した。

DS 4152は生産水塩水に溶解し、0.62
（しくは0.14%）マックスとなる量1日1回投
下もしくは毎日にて4日間投与した。投与4
日目に産卵して産卵量を对照と比較したと
ころ第11表に示す如く西欧ヨーロッパの子
を投与した群では産卵量は生産水塩水投与
群と差がなかつたが、さらにDS 4152を投
与することにより産卵を抑制作用が明らか

編號	件	尺寸 (mm)	總重量 (kg/套)	總重量 (kg/套)	總重量 (kg/套)
"	刀頭	0	2302318 (109)	0	0
M6070	刀頭	30	0001000 (37)	0	33

卷之三

୮୦୯

入力口 1 V	物質名 (ルート)	投与量 (mg/kg)	D ₅₀ 410282848 (mg/kg)	血清所生固止率 (%)
エチルトリオキソル (i.v.)	0	0	7.7	
アセトトリオキソル (i.v.)	1	50	7.1	
		0	-2.0	
		30	71.7	
		0	-17.3	
		50	80.7	
		0	4.0	
		50	6.2	
エチルトリオキソル-2(1,10.)	0.0	0	0	18.4
			30	23.4
		1.00	0	24.2
			30	37.0

れ、実用例の結果を表の(1)～(2)で示す。

表11表

基準	基準定量	
	平均吸光度	t/c%
生根水(%)	0.361± 0.191	1000
生根水(%)	0.391± 0.122	1000
生根コーティング	0.340± 0.102	942
02 4152 (0.01mg/messc %)	0.361± 0.070	1000
02 4152 (0.1mg/messc %)	0.261± 0.077	723
02 4152 (0.01mg/messc %) +防藻コーティング	0.063± 0.018	123°
02 4152 (0.1mg/messc %) +防藻コーティング	0.028± 0.011	24°
02 4152 (0.01mg/messc %) +防藻コーティング	0.323± 0.071	824
02 4152 (0.1mg/messc %) +防藻コーティング	0.358± 0.115	908
02 4152 (0.01mg/messc %) +防藻コーティング	0.063± 0.030	161°
02 4152 (0.1mg/messc %) +防藻コーティング	0.036± 0.016	60°

*P<0.05, **P<0.01 ステューデントt-検定による

図面No.3-119500 (12)

実用例10

実験用:

02 4152 6%、丸筒300ml、トクモ
コシデンアン144ml、カルボキシメタル
カルボキシメタルセルロースカルクルム5ml、
ビドキシプロピルセルロース3ml及びステ
アリン酸マグネシウム0.5mlを常法に従つて
混合、打継し、1袋とする。

実用例11

実験用:

02 4152 1.3%、塩化ナトリウム90
mgを注射用滅菌水に溶解し、10mlとする。
この溶液をメソアランファイルターで戸過した
後、アンプルに充填し、115℃で30分間

放置し実験用とする。

実用例12

実用:

02 4152 6%、ブレドニゾン20mg、
丸筒300ml、トクモコシデンアン144ml、
カルボキシメタルセルロースカルクルム5ml、
ビドキシプロピルセルロース3ml及びステ
アリン酸マグネシウム0.5mlを常法に従つて
混合、打継し、1袋とする。

4 図面の簡単な説明

図1図ないし図4図は高速ゲル戸過チャーフ
グラムである。

以上

図1図

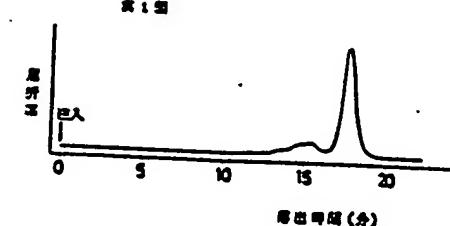
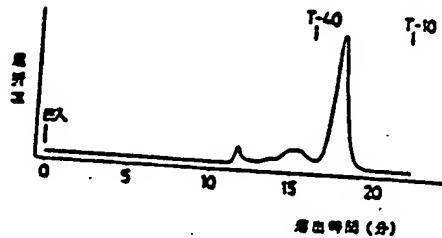
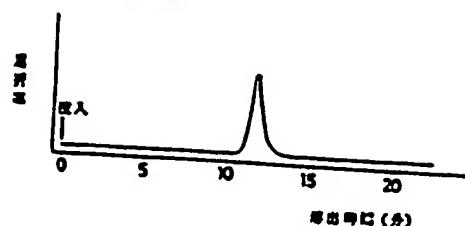


図2図

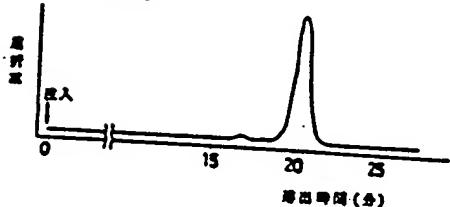


33局63-119500 (13)

第3図



第4図



第1頁の続き

④Int.Cl.*

A 61 K 31/723
37/02
C 08 B 37/03
C 12 P 19/04
I(A 61 K 31/723
31:58)

検査記号 厅内整理番号

ADU ABE 8815-4C
6779-4C
C-8515-4B
7252-4C

⑤犯 男者 小 河 秀 正 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内